

F1

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 04-282324
(43)Date of publication of application : 07.10.1992

(51)Int.Cl.

A61K 45/00
A61K 31/215
A61K 31/22
A61K 31/365
A61K 31/40
A61K 31/415
A61K 31/425
A61K 31/66
A61K 45/00
//(A61K 31/22
A61K 31:40)
(A61K 31/365
A61K 31:40)
(A61K 31/66
A61K 31:40)

(21)Application number : 03-270853

(71)Applicant : E R SQUIBB & SONS INC

(22)Date of filing : 18.10.1991

(72)Inventor : PAN HENRY Y
BERGMAN MICHAEL

(30)Priority

Priority number : 90 599959 Priority date : 19.10.1990 Priority country : US

(54) PREVENTIVE FOR DIABETES AND ITS COMPLICATION

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain a medicine composition capable of preventing mammalian diabetes and preventing or reducing danger of complication followed by ordinary diabetes.

CONSTITUTION: This medicine composition comprises a cholesterol-lowering medicine such as HMG CoA reductase inhibitor alone or in combination with an angiotensin-converting enzyme (ACE) such as captopril, zofenopril, ceronapril, fosinopril, enalapril, or lisinopril.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's
decision of rejection]
[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(19)日本国特許庁 (J.P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平4-282324

(43)公開日 平成4年(1992)10月7日

(51)Int.Cl. ^b	識別記号	府内整理番号	F I	技術表示箇所
A 61 K 45/00	ADP	8415-4C		
31/215		8413-4C		
31/22		8413-4C		
31/365	ADN	7475-4C		
31/40	AEQ	7475-4C		

審査請求 未請求 請求項の数30(全12頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願平3-270853	(71)出願人	591008971 イー・アール・スクイブ・アンド・サンズ・インコーポレイテッド E.R. SQUIBB & SONS, INCORPORATED アメリカ合衆国08543-4000ニュージャージー州プリンストン、ローレンスビルーブ リンストンロード(番地の表示なし)
(22)出願日	平成3年(1991)10月18日	(72)発明者	ヘンリー・ワイ・パン アメリカ合衆国ニュージャージー州プリンストン・ジャングション、ハンティングトン・ドライブ7番
(31)優先権主張番号	599959	(74)代理人	弁理士 青山 茂(外1名)
(32)優先日	1990年10月19日		最終頁に続く
(33)優先権主張国	米国(US)		

(54)【発明の名称】 糖尿病およびその合併症予防剤

(57)【要約】

【目的】 本発明は哺乳動物の糖尿病の予防および通常糖尿病に伴う合併症の危険を予防あるいは減少するための医薬組成物を提供するものである。

【構成】 本発明はHMG CoAレダクターゼ抑制剤などのコレステロール低下剤を単独またはカブトブリル、ゾフェノブリル、フォシノブリル、エナラブリル、セラナブリルまたはリシノブリルなどのアンギオテンシン変換酵素(A C E)抑制剤と組み合わせてなる医薬組成物である。

特開平4-282324(4212)に依り
複数の記載しかない

請求項1にはそのおり、

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 コレステロール低下剤からなる、哺乳動物の糖尿病の予防および糖尿病合併症の危機の予防もしくは減少用医薬組成物。

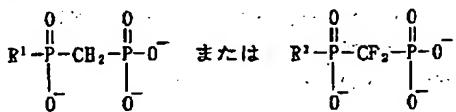
【請求項2】 コレステロール低下剤が3-ヒドロキシ-3-メチルグリタリル補酵素A(HMG CoA)レダクターゼ抑制剤である請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項3】 HMG CoAレダクターゼ抑制剤がメバスタチン、ロバスタチン、プラバスタチンまたはペロスタチンである請求項2に記載の医薬組成物。

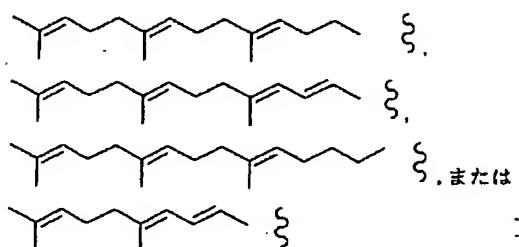
【請求項4】 HMG CoAレダクターゼ抑制剤がメバロノラクトンのピラゾール類縁体、メバロノラクトンのインデン類縁体、3-カルボキシ-2-ヒドロキシープロパン-ホスホン酸誘導体、6-[2-(置換ビロール-1-イル)アルキル]ピラン-2-オン、メバロノラクトンのイミダゾール類縁体、メバロノラクトンの複素環式類縁体、メバロノラクトンのナフチル類縁体、オクタヒドロ-ナフタレン、フルインドスタン、ロバスタチンのケト類縁体、または2,3-ジ置換ビロール、フランもしくはチオフェンである請求項2に記載の医薬組成物。

【請求項5】 コレステロール低下剤が、

【化1】



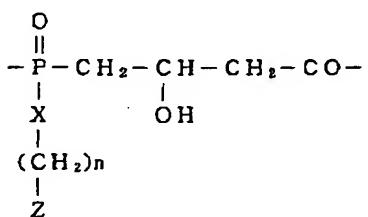
【式中、R¹は



で示されるスクアレンシンセターゼ抑制剤である請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項6】 HMG CoAレダクターゼ抑制剤が、

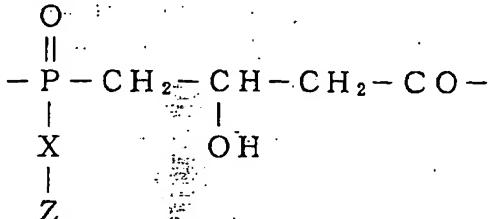
【化2】



【式中、Xは-O-または-NH-、nは1または2およびZは疎水性基である】で示される部分構造を有する請求項2に記載の医薬組成物。

【請求項7】 HMG CoAレダクターゼ抑制剤が、

【化3】



【式中、Xは-CH=、-CH₂-CH₂-、-CH=CH-、-CH₂CH₂CH₂-、-C≡C-、-CH₂O-（ここでOはZに結合している）およびZは疎水性基である】で示される部分構造を有する請求項2に記載の医薬組成物。

【請求項8】 HMG CoAレダクターゼ抑制剤が(S)-4-[[4-(4-フルオロフェニル)-3-(1-メチルエチル)-1H-インドール-2-イル]エチニル]ヒドロキシホスフィニル]-3-ヒドロキシブタン酸またはそのジナトリウム塩(SQ33600)またはそのジリチウム塩である請求項7に記載の医薬組成物。

【請求項9】 コレステロール低下剤がジェムフィプロジル、フェノフィブレート、クロフィブレート、ベザフィブレート、シプロフィブレートまたはクリノフィブレートなどのフィブリン酸誘導体である請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項10】 コレステロール低下剤がプロプロコール、ジェムフィプロジル、クロフィブレート、デキストロチロキシンまたはそのナトリウム塩、コレステチポールまたはその塩酸塩、コレステラミン、ニコチニン酸、ネオマイシン、p-アミノサリチル酸またはアスピリンである請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項11】 コレステロール低下剤がプラバスタチンである請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項12】 コレステロール低下剤およびアンギオテンシン変換酵素抑制剤を組み合わせてなる、糖尿病の予防および糖尿病合併症の危機の予防もしくは減少用医薬組成物。

【請求項13】 アンギオテンシン変換酵素抑制剤がカブトブリル、ゾフェノブリル、エナラブリル、セラナブリル、フォシノブリル、リシノブリルまたはフェンチアブリルである請求項12に記載の医薬組成物。

【請求項14】 アンギオテンシン変換酵素抑制剤が、ホスホネート置換アミノ酸もしくはイミノ酸またはそれらの塩、プロリン誘導体、置換プロリン誘導体、置換プロリンのメルカブトアシル誘導体、カルボキシアルキルジペチド誘導体、ホスフィニルアルカノイルプロリン

3

誘導体、またはホスホンアミデート誘導体である請求項
12に記載の医薬組成物。

【請求項15】コレステロール低下剤とHMG CoA
レダクターゼ抑制剤の重量比が約0.001:1~100
0:1である請求項11に記載の医薬組成物。

【請求項16】コレステロール低下剤が、プラバスタ
チン、ロバスタチンまたはペロスタチンである請求項1
2に記載の医薬組成物。

【請求項17】コレステロール低下剤がプラバスタチ
ンであり、アンギオテンシン変換酵素抑制剤がカブトブ
リル、フォシノブリルまたはセラナブリルである請求項
12に記載の医薬組成物。

【請求項18】アンギオテンシン変換酵素抑制剤およ
びコレステロール低下剤を組み合わせてなる、糖尿病に
起因するアテローム性動脈硬化症の予防用医薬組成物。

【請求項19】コレステロール低下剤がHMG CoA
レダクターゼ抑制剤である請求項18に記載の医薬組
成物。

【請求項20】アンギオテンシン変換酵素抑制剤がカ
ブトブリル、セラナブリル、ソフェンブリル、フォシノ
ブリル、エナラブリルまたはリシノブリルである請求項
18に記載の医薬組成物。

【請求項21】コレステロール低下剤がプラバスタチ
ン、ロバスタチンまたはペロスタチンであり、アンギオ
テンシン変換酵素抑制剤がカブトブリル、フォシノブリ
ル、リシノブリルまたはエナラブリルである請求項18
に記載の医薬組成物。

【請求項22】アンギオテンシン変換酵素抑制剤およ
びコレステロール低下剤を組み合わせてなる、糖尿病に
起因するネフロバシーの予防用医薬組成物。

【請求項23】コレステロール低下剤がHMG CoA
レダクターゼ抑制剤である請求項22記載の医薬組成物。

【請求項24】コレステロール低下剤がプラバスタチ
ン、ロバスタチンまたはペロスタチンであり、アンギオ
テンシン変換酵素抑制剤がカブトブリル、フォシノブリ
ル、リシノブリルまたはエナラブリルである請求項22
に記載の医薬組成物。

【請求項25】アンギオテンシン変換酵素抑制剤およ
びコレステロール低下剤を組み合わせてなる、糖尿病に
起因する末梢動脈疾患の予防用医薬組成物。

【請求項26】コレステロール低下剤がHMG CoA
レダクターゼ抑制剤である請求項25に記載の医薬組
成物。

【請求項27】コレステロール低下剤がプラバスタチ
ン、ロバスタチンまたはペロスタチンであり、アンギオ
テンシン変換酵素抑制剤がカブトブリル、フォシノブリ
ル、リシノブリルまたはエナラブリルである請求項26
に記載の医薬組成物。

【請求項28】アンギオテンシン変換酵素抑制剤およ
びコレステロール低下剤を組み合わせてなる、糖尿病に
起因する網膜症の予防用医薬組成物。

びコレステロール低下剤を組み合わせてなる、糖尿病に
起因する網膜症の予防用医薬組成物。

【請求項29】コレステロール低下剤がHMG CoA
レダクターゼ抑制剤である請求項28に記載の医薬組
成物。

【請求項30】コレステロール低下剤がプラバスタチ
ン、ロバスタチンまたはペロスタチンであり、アンギオ
テンシン変換酵素抑制剤がカブトブリル、エナラブリ
ル、フォシノブリルまたはリシノブリル請求項28に記
載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明はHMG CoAレダクタ
ーゼ抑制剤などのコレステロール低下剤をそれ単独ある
いはカブトブリル、ソフェンブリル、フォシノブリル、
エナラブリル、セラナブリルまたはリシノブリルなどの
アンギオテンシン変換酵素(ACE)抑制剤と組み合わ
せてなる哺乳動物の糖尿病および糖尿病合併症予防用医
薬組成物に関する。

【0002】

【発明の構成と効果】本発明は哺乳動物の糖尿病の予防
および通常糖尿病に伴う合併症の危機を予防あるいは減
少するための医薬組成物を提供するものであり、該医薬
組成物は医薬的有効量のコレステロール低下剤をそれ単
独あるいはアンギオテンシン変換酵素抑制剤と組み合わ
せて含有し、糖尿病患者に経口あるいは非経口にて全身
投与されるものである。「通常糖尿病に伴う合併症」と
しては、アテローム性動脈硬化症(心筋梗塞や大脳虚血
を誘発する)、末梢動脈疾患、ネフロバシー、網膜症お
よび神經障害が挙げられる。本明細書において、「糖尿
病」あるいは「発育期発症糖尿病」とはI型およびII
型糖尿病を意味する。低比重リボタンパク(LDL-C)
がネフロバシーの誘因であることが理論的に証明さ
れている。本発明に従って糖尿病にコレステロール低下
剤を用いるとLDL-Cが減少し、それゆえ患者における
ネフロバシーの発生が少なくなる。

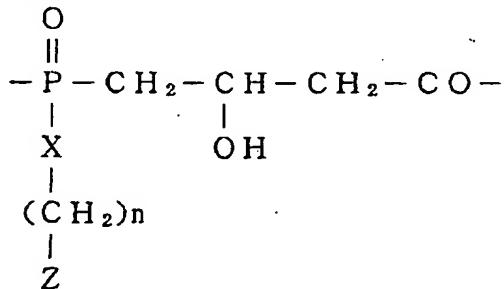
【0003】本発明に従って治療される患者が正常血圧
である好ましい具体例において、ACE抑制剤は、血流
力学的効果を引き起こすのに必要な用量以下、すなわち
血圧降下を引き起こすのに必要な用量以下で投与され
るのが好ましい。高血圧患者の治療の場合には、次いでA
CE抑制剤を通常高血圧の治療に用いる用量で投与す
る。本発明で用いるコレステロール低下剤またはコレ
ステロール合成抑制剤としては、HMG CoAレダクタ
ーゼ抑制剤、スクアレンシンセターゼ抑制剤、フィブリ
ン酸誘導体、胆汁酸金属封鎖剤、プロブコール、ナイア
シン、ナイアシン誘導体およびその他同種のものが含
まれる。

【0004】本発明での使用に好適なHMG CoAレダ
クターゼ抑制剤としては、これらに限定されるものでは

ないが、たとえばU.S.特許第3,983,140号に開示のメバスタチンおよび関連化合物、U.S.特許第4,231,938号に開示のロバスタチン(メビノリン)および関連化合物、U.S.特許第4,346,227号に開示のブラバスタチンおよび関連化合物、U.S.特許第4,448,784および4,45,017,1号に開示のペロスタチン(シンビノリン)および関連化合物が挙げられ、ロバスタチン、ブラバスタチンまたはペロスタチンが好ましい。本発明で使用しうる他のHMG-CoAリダクターゼ抑制剤としては、これらに限定されるものではないが、たとえばフルインドスタチン(fluindostatin)[サンド(Sandoz)X U-62-320]、U.S.特許第4,613,610号に開示のメバロノラクトン(mevalonolactone)誘導体のピラゾール類縁体、PCT出願WO 86/03488に開示のメバロノラクトン誘導体のインデン類縁体、U.S.特許第4,647,576号に開示の6-[2-(置換-ピロール-1-イル)アルキル]ピラン-2-オオンおよびその誘導体、サール(Searle)のS-C-4,5,3,5-(3-置換ペンタンジ酸誘導体)ジクロロアセテート、PCT出願WO 86/07054に開示のメバロノラクトンのイミダゾール類縁体、フランス特許第2,596,393号に開示の3-カルボキシ-2-ヒドロキシプロパン-ホスホン酸誘導体、ヨーロッパ特許出願第0,2210-25号に開示の2,3-ジ置換ピロール、フランおよびチオフェン誘導体、U.S.特許第4,686,237号に開示のメバロノラクトンのナフチル類縁体、U.S.特許第4,499,289号に開示のオクタヒドロナフタレン類、ヨーロッパ特許出願第0,142,146 A2号に開示のメビノリン(ロバスタチン)のケト類縁体、並びに他の公知の酵素HMG-CoAリダクターゼ抑制剤が含まれる。

【0005】さらに、本発明での使用に適するHMG-CoAリダクターゼ抑制に有用な化合物が、英國特許第2,205,837号に記載されており、その化合物の一部分は式:

【化4】



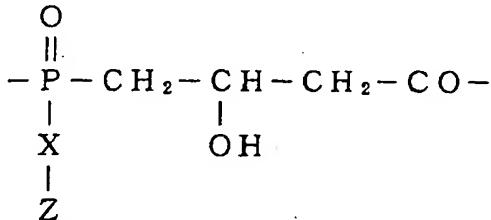
[式中、Xは-O-または-NH-、nは1または2、およびZは疎水基である]で示される。このような化合物の例を以下に列挙する。

【0006】(S)-4-[[[4'-フルオロ-3,3',5-トリメチル[1,1'-ビフェニル]-2-イル]メトキシ]メトキシ

シ]メトキシホスフィニル]-3-ヒドロキシブタン酸メチルエステルまたはそのモノリチウム塩
(S)-4-[[[4'-フルオロ-3,3',5-トリメチル[1,1'-ビフェニル]-2-イル]メトキシ]ヒドロキシホスフィニル]-3-ヒドロキシブタン酸ジリチウム塩
(3S)-4-[[[4'-フルオロ-3,3',5-トリメチル[1,1'-ビフェニル]-2-イル]メトキシ]メチルホスフィニル]-3-ヒドロキシブタン酸モノリチウム塩
(S)-4-[[[2,4-ジクロロ-6-[(4-フルオロフェニル)メトキシ]フェニル]メトキシ]メトキシホスフィニル]-3-ヒドロキシブタン酸モノリチウム塩
(3S)-4-[[[2,4-ジクロロ-6-[(4-フルオロフェニル)メトキシ]フェニル]メトキシ]ヒドロキシホスフィニル]-3-ヒドロキシブタン酸ジリチウム塩
(3S)-4-[[[2,4-ジクロロ-6-[(4-フルオロフェニル)メトキシ]フェニル]メトキシ]メチルホスフィニル]-3-ヒドロキシブタン酸またはそのメチルエステル
(S)-4-[[[4'-フルオロ-3,3',5-トリメチル[1,1'-ビフェニル]-2-イル]メチル]アミノ]メトキシホスフィニル]-3-ヒドロキシブタン酸モノリチウム塩

【0007】本発明での使用に適するHMG-CoAリダクターゼ抑制剤のもうひとつの種類が、英國特許第2,205,838号に記載されており、その化合物の一部分は式:

【化5】



[式中、Xは-CH₂-、-CH₂-CH₂-、-CH=CH-、-CH₂CH₂CH₂-、-C≡C-または-CH₂O-（ここでOはZに結合している）、Zは疎水基である]で示される。このような化合物の例を以下に列挙する。

【0008】(S)-4-[[((E)-2-[4'-フルオロ-3,3',5-トリメチル[1,1'-ビフェニル]-2-イル]エテニル]ヒドロキシホスフィニル]-3-ヒドロキシブタン酸またはそのジリチウム塩

(S)-4-[[2-[4'-フルオロ-3,3',5-トリメチル[1,1'-ビフェニル]-2-イル]エチル]ヒドロキシホスフィニル]-3-ヒドロキシブタン酸メチルエステルまたはそのモノあるいはジアルカリ金属塩

(S)-4-[[[4'-フルオロ-3,3',5-トリメチル[1,1'-ビフェニル]-2-イル]エチニル]メトキシホスフィニル]-3-ヒドロキシブタン酸またはそのメチ

ルエステル

(5 Z)-4-[[2-[4'-フルオロ-3, 3', 5-トリメチル[1, 1'-ビフェニル]-2-イル]エテニル]ヒドロキシホスフィニル]-3-ヒドロキシブタン酸メチルエステル

【0009】(S)-4-[[2-[3-(4-フルオロフェニル)-1-(1-メチルエチル)-1H-インドール-2-イル]エチル]メトキシホスフィニル]-3-ヒドロキシブタン酸メチルエステル

(S)-4-[[2-[[1, 1'-ビフェニル]-2-イル]エチル]メトキシホスフィニル]-3-ヒドロキシブタン酸メチルエステル

(S)-4-[[2-[4'-フルオロ-3, 3', 5-トリメチル[1, 1'-ビフェニル]-2-イル]エチル]ヒドロキシホスフィニル]-3-ヒドロキシブタン酸ジリチウム塩

(S)-4-[[2-[4'-フルオロ-3, 3', 5-トリメチル[1, 1'-ビフェニル]-2-イル]エチニル]ヒドロキシホスフィニル]-3-ヒドロキシブタン酸ジリチウム塩

(S Z)-4-[[2-[4'-フルオロ-3, 3', 5-トリメチル[1, 1'-ビフェニル]-2-イル]エテニル]ヒドロキシホスフィニル]-3-ヒドロキシブタン酸ジリチウム塩

【0010】(S)-4-[[2-[3-(4-フルオロフェニル)-1-(1-メチルエチル)-1H-インドール-2-イル]エチル]ヒドロキシホスフィニル]-3-ヒドロキシブタン酸ジリチウム塩

(S)-4-[[2-[[1, 1'-ビフェニル]-2-イル]エチル]ヒドロキシホスフィニル]-3-ブタン酸ジリチウム塩

(S)-4-(ヒドロキシメトキシホスフィニル)-3-[(1, 1'-ジメチルエチル)ジフェニルシリル]オキシブタン酸メチルエステルまたはそのジシクロヘキシルアミン(1:1)塩

(S)-4-[[2-[1-(4-フルオロフェニル)-3-(1-メチルエチル)-1H-インドール-2-イル]エチニル]ヒドロキシホスフィニル]-3-ヒドロキシブタン酸またはそのジリチウム塩

(S)-4-[[2-[1-(4-フルオロフェニル)-3-(1-メチルエチル)-1H-インドール-2-イル]エチル]ヒドロキシホスフィニル]-3-ヒドロキシブタン酸またはそのジリチウム塩またはメチルエステル

【0011】(E)-4-[[2-[3-(4-フルオロフェニル)-1-(1-メチルエチル)-1H-インドール-2-イル]エテニル]ヒドロキシホスフィニル]-3-ヒドロキシブタン酸またはそのジリチウム塩またはメチルエステル

4-[[2-[4'-フルオロ-3, 3', 5-トリメチル[1, 1'-ビフェニル]-2-イル]エチル]ヒドロキシホ

スフィニル]-3-ヒドロキシブタン酸またはそのジリチウム塩またはメチルエステル

(E)-4-[[2-[4'-フルオロ-3, 3', 5-トリメチル[1, 1'-ビフェニル]-2-イル]エテニル]ヒドロキシホスフィニル]-3-ヒドロキシブタン酸またはそのジリチウム塩またはメチルエステル

(S)-4-[[2, 4-ジメチル-6-[(4-フルオロフェニル)メトキシ]フェニル]エチル]ヒドロキシホスフィニル]-3-ヒドロキシブタン酸またはそのジリチウム塩またはメチルエステル

(S)-4-[[2, 4-ジメチル-6-[(4-フルオロフェニル)メトキシ]フェニル]エチニル]ヒドロキシホスフィニル]-3-ヒドロキシブタン酸またはそのジリチウム塩またはメチルエステル

【0012】(S)-4-[[2-[3, 5-ジメチル[1, 1'-ビフェニル]-2-イル]エチル]ヒドロキシホスフィニル]-3-ヒドロキシブタン酸またはそのジリチウム塩またはメチルエステル

(S)-4-[[2-[4'-フルオロ-3, 5-ジメチル[1, 1'-ビフェニル]-2-イル]エチル]ヒドロキシホスフィニル]-3-ヒドロキシブタン酸またはそのジリチウム塩またはメチルエステル

(S)-4-[[2-[5-(4-フルオロフェニル)-3-(1-メチルエチル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル]エチニル]メトキシホスフィニル]-3-ヒドロキシブタン酸またはそのジリチウム塩またはメチルエステル

(S)-4-[[2-[5-(4-フルオロフェニル)-3-(1-メチルエチル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル]エチニル]ヒドロキシホスフィニル]-3-ヒドロキシブタン酸ジリチウム塩

【0013】(E)-4-[[2-[5-(4-フルオロフェニル)-3-(1-メチルエチル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル]エテニル]メトキシホスフィニル]-3-ヒドロキシブタン酸メチルエステル

(E)-4-[[2-[5-(4-フルオロフェニル)-3-(1-メチルエチル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル]エテニル]ヒドロキシホスフィニル]-3-ヒドロキシブタン酸ジリチウム塩

(S)-4-[[2-[5-(4-フルオロフェニル)-3-(1-メチルエチル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル]エチル]メトキシホスフィニル]-3-ヒドロキシブタン酸メチルエステル

(S)-4-[[2-[5-(4-フルオロフェニル)-3-(1-メチルエチル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル]エチル]ヒドロキシホスフィニル]-3-ヒドロキシブタン酸ジリチウム塩

(S)-4-[[2-[3-(4-フルオロフェニル)-5-トリメチル[1, 1'-ビフェニル]-2-イル]エチル]ヒドロキシホスフィニル]-3-ヒドロキシブタン酸ジリチウム塩

(1-メチルエチル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル]エチル]メトキシホスフィニル]-3-ヒドロキシブタン酸メチルエステル
 【001'4】(S)-4-[[2-[3-(4-フルオロフェニル)-5-(1-メチルエチル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル]エチル]ヒドロキシホスフィニル]-3-ヒドロキシブタン酸シリチウム塩
 (S)-4-[[2-[3-(4-フルオロフェニル)-5-(1-メチルエチル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル]エチニル]メトキシホスフィニル]-3-ヒドロキシブタン酸メチルエステル
 (S)-4-[[2-[3-(4-フルオロフェニル)-5-(1-メチルエチル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル]エチニル]ヒドロキシホスフィニル]-3-ヒドロキシブタン酸シリチウム塩
 (S)-4-[[2-[3-(4-フルオロフェニル)-5-(1-メチルエチル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル]エチニル]メトキシホスフィニル]-3-ヒドロキシブタン酸メチルエステル
 (S)-4-[[2-[3-(4-フルオロフェニル)-5-(1-メチルエチル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル]エチニル]ヒドロキシホスフィニル]-3-ヒドロキシブタン酸シリチウム塩
 (S)-4-[[2-[3-(4-フルオロフェニル)-5-(1-メチルエチル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル]エチニル]メトキシホスフィニル]-3-ヒドロキシブタン酸メチルエステル
 (S)-4-[[2-[3-(4-フルオロフェニル)-5-(1-メチルエチル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル]エチニル]ヒドロキシホスフィニル]-3-ヒドロキシブタン酸シリチウム塩
 (S)-4-[[2-[3-(4-フルオロフェニル)-5-(1-メチルエチル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル]エチニル]メトキシホスフィニル]-3-ヒドロキシブタン酸メチルエステル
 (S)-4-[[2-[3-(4-フルオロフェニル)-5-(1-メチルエチル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル]エチニル]ヒドロキシホスフィニル]-3-ヒドロキシブタン酸シリチウム塩
 【001'5】(S)-4-[[2-[4-(4-フルオロフェニル)-1-(1-メチルエチル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル]エチニル]ヒドロキシホスフィニル]-3-ヒドロキシブタン酸シリチウム塩
 (S)-4-[[2-[4-(4-フルオロフェニル)-1-(1-メチルエチル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル]エチニル]ヒドロキシホスフィニル]-3-ヒドロキシブタン酸メチルエステル
 (S)-4-[[2-[4-(4-フルオロフェニル)-1-(1-メチルエチル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル]エチニル]ヒドロキシホスフィニル]-3-ヒドロキシブタン酸シリチウム塩
 (S)-4-[[2-[1-(4-フルオロフェニル)-4-(1-メチルエチル)-2-フェニル-1H-イミダゾール-5-イル]エチニル]メトキシホスフィニル]-3-ヒドロキシブタン酸メチルエステル
 (S)-4-[[2-[1-(4-フルオロフェニル)-4-(1-メチルエチル)-2-フェニル-1H-イミダゾール-5-イル]エチニル]メトキシホスフィニル]-3-ヒドロキシブタン酸メチルエステル
 (S)-4-[[2-[1-(4-フルオロフェニル)-4-(1-メチルエチル)-2-フェニル-1H-イミダゾール-5-イル]エチニル]ヒドロキシホスフィニル]-3-ヒドロキシブタン酸メチルエステル
 【001'6】(S)-4-[[2-[1-(4-フルオロフェニル)-4-(1-メチルエチル)-2-フェニル-1H-イミダゾール-5-イル]エチニル]ヒドロキシホスフィニル]-3-ヒドロキシブタン酸シリチウム塩
 (S)-4-[[2-(シクロヘキシルメチル)-4,6-ジメチルフェニル]エチニル]ヒドロキシホスフィニル]-3-ヒドロキシブタン酸またはそのシリチウム塩またはメチルエステル

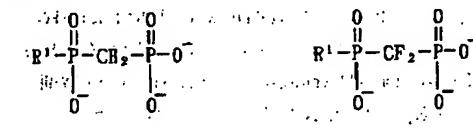
メチルエステル
 4-[[2-[2-(シクロヘキシルメチル)-4,6-ジメチルフェニル]エテニル]ヒドロキシホスフィニル]-3-ヒドロキシブタン酸またはそのシリチウム塩またはメチルエステル
 (S)-4-[[2-[2-(シクロヘキシルメチル)-4,6-ジメチルフェニル]エチル]ヒドロキシホスフィニル]-3-ヒドロキシブタン酸またはそのシリチウム塩またはメチルエステル
 4-[[[[4'-フルオロー-3',3',5-トリメチル[1,1'-ビフェニル]-2-イル]オキシ]メチル]ヒドロキシホスフィニル]-3-ヒドロキシブタン酸またはそのシリチウム塩またはメチルエステル
 【001'7】4-[[[[4'-フルオロー-3',3',5-トリメチル[1,1'-ビフェニル]-2-イル]メチル]ヒドロキシホスフィニル]-3-ヒドロキシブタン酸またはそのシリチウム塩またはメチルエステル
 (S)-4-[[[[1-(4-フルオロフェニル)-3-メチル-2-ナフタレン]エチニル]ヒドロキシホスフィニル]-3-ヒドロキシブタン酸またはそのシリチウム塩またはメチルエステル
 (E)-4-[[2-[1-(4-フルオロフェニル)-3-メチル-2-ナフタレン]エテニル]ヒドロキシホスフィニル]-3-ヒドロキシブタン酸またはそのシリチウム塩またはメチルエステル
 (S)-4-[[2-[1-(4-フルオロフェニル)-3-メチル-2-ナフタレン]エチル]ヒドロキシホスフィニル]-3-ヒドロキシブタン酸またはそのシリチウム塩またはメチルエステル
 4-[[3-[4'-フルオロー-3',3',5-トリメチル[1,1'-ビフェニル]-2-イル]プロピル]メトキシホスフィニル]-3-ヒドロキシブタン酸メチルエステル
 【001'8】4-[[3-[4'-フルオロー-3',3',5-トリメチル[1,1'-ビフェニル]-2-イル]プロピル]ヒドロキシホスフィニル]-3-ヒドロキシブタン酸シリチウム塩
 [1S-[1 α (R*), 2 α , 4 $\alpha\beta$, 8 β , 8a α]]-4-[[2-[8-(2,2-ジメチル-1-オキソブトキシ)デカヒドロ-2-メチル-1-ナフタレン]エチル]メトキシホスフィニル]-3-ヒドロキシブタン酸メチルエステル
 [1S-[1 α (R*), 2 α , 4 $\alpha\beta$, 8 β , 8a β]]-4-[[2-[8-(2,2-ジメチル-1-オキソブトキシ)デカヒドロ-2-メチル-1-ナフタレン]エチル]ヒドロキシホスフィニル]-3-ヒドロキシブタン酸シリチウム塩
 (S)-4-[[3'-(4-フルオロフェニル)スピロ]シクロペンタノ-1,1-[1H]インデン]2-イル]エチニル]メトキシホスフィニル]-3-ヒドロキシブタン酸メチルエステル

11

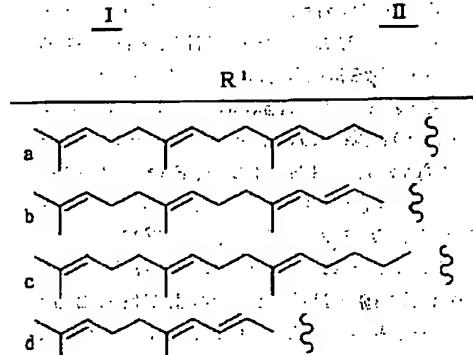
(S)-4-[[[3'-(4-フルオロフェニル)スピロ]シクロペンタン-1,1-[1H]インデン]2-イル]エチニル]ビドロキシホスフィニル]-3-ヒドロキシブタン酸ジリチウム塩

【0019】本発明での使用に好適なスクアレンシンセターゼ抑制剤としては、ピラーらの記載(「J. Med. Chem.」1988年, Vol. 31, No. 10, 1869~1871頁)における下記式:

【化6】



10



20

で示されるイソプレノイド(ホスフィニルメチル)ホスホネート、およびそのトリアシド、トリエステル、トリカリウムおよびトリナトリウム塩、米国特許第4871721号、同第4924024号およびピラーらの「J. Med. Chem.」1988年, Vol. 31, No. 10, 1869~1871頁に記載のその他のスクアレンシンセターゼ抑制剤などが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【0020】さらに、その他の本発明での使用に好適なスクアレンシンセターゼ抑制剤としては、P. オーチズ・デ・モンテラノらの「J. Med. Chem.」(1977年, 20, 243~249頁)に記載のテルペノイドビロホスフェート、コレイおよびボランテの「J. Am. Chem. Soc.」(1976年, 98, 1291~1293頁)に記載のファルネシルジホスフェート類縁体Aおよびブレスケアレンビロホスフェート(P.S.Q-P.P.)類縁体、R. W. マックラードらの「J. A. C. S.」(1987年, 109, 5544頁)に記載のホスフィニルホスホネート、およびT. L. キャブソンの「PhD論文」(1987年6月、Dept. Med. Chem.、ユタ大学、摘要、目次、16頁, 17頁, 40~43頁, 48~51頁、要約)に記載のシクロプロパンが挙げられる。

【0021】ロバスタチン、プラバスタチンまたはベロスタチン、またはピラーら(前述)の記載中のスクアレンシンセターゼ抑制剤、またはそれらの組合せが好まし

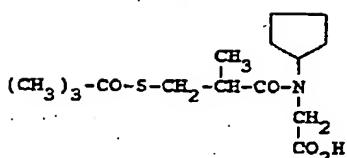
く、HMG CoAレダクターゼ抑制剤:スクアレンシンセターゼ抑制剤の重量比は約0.05:1から100:1が好ましい。

【0022】薬剤、あるいはHMG CoAレダクターゼまたはスクアレンシンセターゼの生成を抑制する以外の機能による他の血清コレステロール低下剤としては、プロプロコール、ジェムフィプロジルおよびその米国特許第3674836号に記載の関連化合物などの抗高リポタンパク症剤(プロプロコールおよびジェムフィプロジルが好ましい)、コレステラミン、コレステボールおよびDEAE-セファデックス(Secholex¹, Polidexide¹)クロフィブレート、リポスタビル(ローン-ボーレンク社製)、エーザイ(株)製E-5050(N-置換エタノールアミン誘導体)、イマニキシリ(HOE-402)テトラヒドロリップスタチン(THL)、イストグマスタニルホスホリルコリン(S.P.C.、ロシュ社製)、アミノシクロデキストリン(田辺製薬(株)製)、味の素(株)製AJ-814(アズレン誘導体)、メリナミド(住友)、サンド58-035、アメリカンシアナミドCL-277082およびCL-283546(ジ置換尿素誘導体)、ニコチン酸、ネオマイシン、p-アミノサリチル酸、アスピリン、米国特許第4759923号に記載のポリ(ジアリルメチルアミン)誘導体、米国特許第4027009号に記載の第四アミンポリ(ジアリルジメチルアンモニウムクロリド)およびヨネン、およびHMG CoAレダクターゼまたはスクアレンシンセターゼの抑制以外の機能によるその他公知の血清コレステロール低下剤が挙げられるがこれらに限定されるものではない。

【0023】HMG CoAレダクターゼ抑制剤(好ましくはプラバスタチン)またはピラーら(前述)の記載中のイソプレノイド(ホスフィニルメチル)ホスホネートと、ジェムフィプロジルまたはフェノフィブレートの組合せが好ましい。本発明において使用しうるACE抑制剤としては、オンデッティ(Ondetti)らの米国特許第4,046,889号明細書に開示の置換プロリン誘導体などのメルカブト(-S-)残基を含有する抑制剤[カブトブリル、すなわち、1-[(2S)-3-メルカブト-2-メチルプロピオニル]-L-プロリンが好ましい]、および米国特許第4,316,906号明細書に開示されているような置換プロリンのメルカブトアシル誘導体[ゾフェノブリルが好ましい]などが挙げられる。他の使用可能なメルカブト含有ACE抑制剤としては、Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 10:131(1983)に開示のレンチアブリル(フェンチアブリル、サンテン社)、およびビボブリル、すなわち、

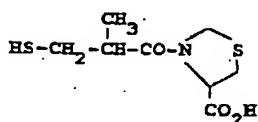
【化7】

13



およびYS 9.80、すなわち

【化8】



が挙げられる。

【0024】他の使用可能なACE抑制剤の例としては、米国特許第4,374,829号明細書に開示の抑制剤(N-(1-エトキシカルボニル-3-フェニルプロピル)-L-アラニル-L-プロリン、すなわちエナブリルが好ましい);米国特許第4,452,790号明細書に開示のホスホネート置換アミノもしくはイミノ酸またはこれらの塩[(S)-1-[6-アミノ-2-[[ヒドロキシ-(4-フェニルプロピル)ホスフィニル]オキシ]-1-オキソヘキシル]-L-プロリン(SQ 2.9852またはセラナブリル)が好ましい];米国特許第4,168,267号明細書に開示のホスフィニルアルカノイルプロリン類【フォシノブリルが好ましい】;米国特許第4,337,201号に開示のホスフィニルアルカノイル置換プロリン類および米国特許第4,432,971号に開示のホスホンアミデート類が挙げられる。

【0025】さらに本発明で使用しうる他のACE抑制剤の具体例として、ヨーロッパ特許第80822号および60668号各明細書に開示のビーチャム社の「BR L 3 6 3 7 8」;CA. 102:72588vおよびJap. J. Pharmacol. 40:37.3(1986)に開示のチュウガイ社の「MC-838」;英国特許第2103614号明細書に開示のチバガイギー社の「CGS 14824」、すなわち、3-[(1-エトキシカルボニル-3-フェニル-(1S)-プロピル]アミノ)-2,3,4,5-テトラヒドロ-2-オキソ-1-(3S)-ベンズアゼビン-1-酢酸・HC1および米国特許第4,473,575号明細書に開示の同社の「CGS 16617」、すなわち、3(S)-[(1S)-5-アミノ-1-カルボキシベンチル]アミノ)-2,3,4,5-テトラヒドロ-2-オキソ-1H-1-ベンズアゼビン-1-エタン酸;Eur. Therap. Res. 39:671(1986), 40:543(1986)に開示のセタブリル(アラセブリル、ダイニップン社);ヨーロッパ特許第79-022号明細書およびCurr. Ther. Res. 40:74(1986)に開示のラミブリル(ヘキスト社);Arzneimittelforschung 35:1254(1985)に開示のRu44570(ヘキスト社);J. Ca

20

30

40

50

14

rdiovasc. Pharmacol. 9:39(1987)に開示のシラザブリル(ホフマン・ラ・ロッシュ社);FEBS Lett. 165:201(1984)に開示のRo 31-2201(ホフマン・ラ・ロッシュ社);Curr. Therap. Res. 37:342(1985)およびヨーロッパ特許出願第12-401号明細書に開示のリシノブリル(メルク社);米国特許第4,385,051号明細書に開示のインダラブリル(デラブリル);Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 10:131(1983)に開示のレンチアブリル(フェンチアブリル、サンテン社);J. Cardiovasc. Pharmacol. 5:643, 655(1983)に開示のインドラブリル(シェリング社);Acta Pharmacol. Toxicol. 59(増補5):173(1986)に開示のスピラブリル(シェリング社);Eur. J. Clin. Pharmacol. 31:519(1987)に開示のペリンドブリル(サービア社);米国特許第4,344,949号明細書に開示のキナブリル(ワーナー・ランパート社)およびPharmacologist 26:243, 266(1984)に開示のCI 925(ワーナー・ランパート社)、すなわち、[3S-[2-[R(*), R(*)]]3R(*)]-2-[2-[[1-(エトキシカルボニル)-3-フェニルプロピル]アミノ]-1-オキソプロピル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-6,7-ジメトキシ-3-イソキノリンカルボン酸・HC1;J. Med. Chem. 26:394(1983)に開示のWY-44221(ウェース社)が挙げられる。

【0026】これらのACE抑制剤の中で、プロリン誘導体または置換プロリン誘導体が好ましく、メルカブト基を含有するACE抑制剤が最も好ましい。本発明において、予防または治療を実施するには、本発明薬剤を哺乳動物(たとえばサル、イス、ネコ、ラット、ヒト等)に対し、錠剤、カプセル剤、エリキシル剤または注射剤などの通常の全身投与剤形に製剤して投与することができる。またかかる剤形に、必要な担体物質、賦形剤、潤滑剤、緩衝剤、抗菌剤、増量剤(たとえばマンニトール)、酸化防止剤(たとえばアスコルビン酸または重亜硫酸ナトリウム)等を含ませてよい。経口投与剤形が好ましいが、非経口投与剤形も全く満足な結果が得られる。

【0027】投与用量は、患者の年令、体重および症状、並びに投与方法、投与剤形、生活規制および所定の治療結果に応じて注意深く調整すべきである。すなわち、経口投与の場合、酵素HMG CoAレダクターゼ抑制剤を、たとえばPhysician's Desk Referenceに示されるロバスタチンにあっては、約1~2000mg、好ましくは約4~200mgの量で使用して満足な結果を得ることができる。スクアレンシセターゼ抑制剤は、約10~2000mg、好ましくは約25~200mgの用量で使用されてよい。酵素HMG CoAレダクターゼ抑制剤とスクアレンシセターゼ抑制剤は単独あるいは共に、同一の経口投与剤形で混合して投与するか、または別々の経口投与剤形にして同時に投与する。

15

【0028】好ましい経口投与剤形(たとえば錠剤またはカプセル剤)は、約10～50.0mgの、好ましくは約25～200mgのスクアレンシンセターゼ抑制剤を包含する。他の血清コレステロール低下剤をPhysician's Desk Referenceに示されるような普通の用量で用いる場合、約2～75.0mg、好ましくは約2～45.0mgでHMG CoAレダクターゼ抑制剤またはスクアレンシンセターゼ抑制剤とともに用いる。ACE抑制剤に関しては、経口投与の場合、満足な結果を得るには、約0.01～約100mg/kg、好ましくは約0.1～約5mg/kgの範囲内の量で使用すればよい。好ましい経口投与剤形、たとえば錠剤またはカプセル剤は、約0.1～約50.0mg、好ましくは約2～約5mg、より好ましくは約1～約3mg量のACE抑制剤を含有する。

【0029】非経口投与の場合には、ACE抑制剤を約0.005～約10mg/kg、好ましくは約0.005～約0.3mg/kgの範囲内の量で使用する。コレステロール低下剤とACE抑制剤は同一あるいは異なった経口投与剤形で同時に用いる。本発明薬剤は、上述の剤形で1日1回用量または2～4回の分割用量にて投与することができる。患者への投与は低用量で開始し、徐々に用量を上げてゆく方法が推奨される。上記種類の有効成分の一方または両方を含有し、残りは通常の医薬製剤に用いられる生理学的に許容しうる担体または他の物質である。たとえば全重量約2～200.0mgの各種大きさの錠剤を製造することができる。これらの錠剤には勿論、分割投与を行うため、刻み目を入れることができる。また同様に、ゼラチンカプセル剤も製剤することができる。

【0030】また液体製剤は、1～4杯の茶サジで所定の用量が得られるように、有効成分の一方または組合せを、医薬投与で許容される通常の液体ビヒクルに溶解または懸濁することにより、製造することができる。かかる投与剤形は、1日当り1～4回用量の生活規制で患者に投与することができる。他の改変法によれば、投与スケジュールをより細かく調節するため、有効成分を個々の投与単位にて、同時にまたは注意して調和した時間割で別々に投与してもよい。調節した投与スケジュールにより、血中濃度が増大し、かつ維持されるので、2つの有効成分の同時存在によって同じ結果が得られる。各有効成分は、上述と同様にして、別々の単位投与剤形で個

成分

プラバスタチン

ラクトース

微結晶セルロース

クロスカルメロース(Croscarmellose)・ナトリウム

ステアリン酸マグネシウム

酸化マグネシウム

々に製剤することができる。コレステロール低下剤とACE抑制剤の組み合わせがより便利であり、特に経口投与用の錠剤またはカプセル剤においてより好ましい。

【0031】本発明薬剤を調製する場合、上述した量の有効成分を通常の医薬製剤の製造方法に従い、生理学的に許容しうるビヒクル、担体、賦形剤、結合剤、保存剤、安定化剤、フレーバー等と共に、個々の単位投与剤形で配合する。錠剤に添加しうる補助剤としては、たとえばトラガカントゴム、アラビアゴム、コーンスタークまたはゼラチンなどの結合剤；リン酸ジカルシウムまたはセルロースなどの賦形剤；コーンスターク、ポテトスターク、アルギン酸などの崩解剤；ステアリン酸またはステアリン酸マグネシウムなどの潤滑剤；スクロース、アスパルテーム(aspartame)、ラクトースまたはサッカリンなどの甘味剤；オレンジ油、ペパーミント、冬青油またはチェリー油などのフレーバーが挙げられる。単位投与剤形がカプセル剤の場合、それは上述の物質以外に脂肪油などの液体担体を含有していてもよい。コーティングとしてまたは単位剤形の物理形状を他の方法で改変するため、他の各種物質を含ませてもよい。たとえば、錠剤やカプセル剤をシエラック、シュガーまたは両方で被覆することができる。シロップのエリキシル剤は、有効成分、担体として水、アルコール等、可溶化剤としてグリセロール、甘味剤としてスクロース、保存剤としてメチルおよびプロピルパラベン、染料、およびチェリーまたはオレンジ油などのフレーバーを含有してもよい。

【0032】上述の有効成分の幾つかは、一般に公知の医薬的に許容しうる塩、たとえばアルカリ金属塩および他の通常の塩基性塩または酸付加塩等を形成する。かかる塩の形成に用いる塩基物質は、親化合物に実質上対応する公知のものである。このようにして調製した剤剤は長期にわたって、すなわち、糖尿病に起因する合併症の可能性が残っていたり、あるいはその微候が続く限り投与される。週2度、週1度、毎月ごとに一定量を付与し徐放性製剤などの使用也可能である。なお、最小限度の療理効果を得るには、少なくとも1～2週間の投与期間が必要である。次に挙げる実施例は、本発明の好ましい具体例である。

【0033】

【実施例】実施例1

下記組成を持つ錠剤のプラバスタチン製剤を、以下の手順に従って製造する。

重量部

--- 7

--- 67

--- 20

--- 2

--- 1

--- 3

17

上記プラバスタチン、酸化マグネシウムおよび一部(30%)のラクトースをいっしょに、適当なミキサーを用いて2~10分間混合する。得られる混合物を、#12~#40メッシュサイズスクリーンに通す。微結晶セルロース、クロスカルメロース・ナトリウムおよび残りのラクトースを加え、2~10分間混合する。その後、ステアリン酸マグネシウムを加え、混合を1~3分間続ける。次いで、得られる均一混合物を打錠して、それぞれ*

1-[<i>(2S)-3-</i> メルカブト-2-メチル プロピオニル]-L-プロリン(カブトブリル) トウモロコシデンプン ゼラチン アビセル(Avigel)(微結晶セルロース) ステアリン酸マグネシウム	- - - 7 g - - - 5.0 g - - - 7.5 g - - - 2.5 g - - - 2.5 g
--	---

カブトブリルおよびトウモロコシデンプンをゼラチンの水溶液と混合する。混合物を乾燥し、粉碎して微粉末とする。アビセル、次いでステアリン酸マグネシウムを粗碎しながら混和する。次にこれをタブレット成形機で打錠して、7mgの活性成分をそれぞれ含有する1000個の錠剤を形成する。糖尿病に起因する合併症を予防するためには、プラバスタチン錠剤とカブトブリル錠剤を本発明に従って組み合わせて用いる。さらにプラバスタチン錠剤およびカブトブリル錠剤を粉末にしてひとつのカプセルに入れて用いてもよい。

【0035】実施例2

通常の製剤技術を用いて、プラバスタチン錠剤を製造する。この錠剤は、プラバスタチン20mg、およびロバスタチン錠剤に用いる1990PDRに記載の不活性成分、すなわちセルロース、着色剤、ラクトース、ステアリン酸マグネシウムおよびスターチ、および保存剤としてブチル化ヒドロキシアニソールを含有する。本発明に従って、プラバスタチン錠剤をそれ単独あるいは1990PDRに記載の不活性成分とエナラブリル7mgを含有するエナラブリル錠剤と組み合わせて、同一もしくは異なった投与剤型で、糖尿病に起因する合併症の予防に用いる。

【0036】実施例3

本発明に従って、クロフィブレート500mgを含有する錠剤をそれ単独あるいは1990PDRに記載の不活性成分とエナラブリル5mgを含有するエナラブリル錠剤と組み合わせて、同一もしくは異なった投与剤型で、糖尿病に起因する合併症の予防に用いる。

【0037】実施例4~6

上記実施例1~3に記載の手順に従って、シプロフィブレート、ベザフィブレート、クリノフィブレートをそれ単独あるいはカブトブリル、セラナブリルまたはフォシンブリルと組み合わせて、糖尿病に起因する合併症の予防に用いる。

【0038】実施例7

通常の操作を用いて、250mgのフェノフィブレート 50

* 5mgまたは10mgのプラバスタチンを含有する錠剤を得る。この錠剤は単独で糖尿病に起因する合併症の治療に使用することができる。

【0034】経口投与に適したカブトブリルおよびプラバスタチン錠剤を、以下に示す。下記成分から、7mgのカブトブリルをそれぞれ含有する1000個の錠剤を、以下の手順で製造する。

1-[<i>(2S)-3-</i> メルカブト-2-メチル プロピオニル]-L-プロリン(カブトブリル) トウモロコシデンプン ゼラチン アビセル(Avigel)(微結晶セルロース) ステアリン酸マグネシウム	- - - 7 g - - - 5.0 g - - - 7.5 g - - - 2.5 g - - - 2.5 g
--	---

を含有するフェノフィブレート錠剤を製造する。この錠剤は、添加成分、すなわち、コーンスター、エチルセルロース、グリセリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910、酸化鉄、ラクトース、ステアリン酸マグネシウム、微結晶セルロース、ポリソルベート(polysorbate)80、タルクおよび二酸化チタンを含有する。フェノフィブレート錠剤を単独あるいはリシノブリル5mgを含有する錠剤と組み合わせて、糖尿病に起因する合併症の予防に用いる。

【0039】実施例8

下記組成を持つ錠剤を以下の手順に従って製造する。

成分	重量(mg)
SQ33600	- - - 100
アビセル	- - - 112.5
ラクトース	- - - 113
コーンスター	- - - 17.5
ステアリン酸	- - - 7
	350

十分なバルク量のSQ33600、アビセルおよびステアリン酸の1部をスラッグする。スラッグをひき砕き、#2スクリーンに通し、次いでラクトース、コーンスターおよび残りのステアリン酸を混合する。混合物をタブレット成型機で、350mgのカプセル形状の錠剤に打錠する。錠剤に半分刻み目を入れる。かかるSQ33600錠剤をそれ単独あるいはカブトブリル5mg錠剤とともに本発明に従って投与することにより、糖尿病に起因する合併症を予防することができる。

【0040】実施例9および10

通常の製剤技術を用いて、ロバスタチン錠剤を製造する。この錠剤は、ロバスタチン20mg、および1990PDRに記載の不活性成分、すなわちセルロース、着色剤、ラクトース、ステアリン酸マグネシウムおよびスターチ、および保存剤としてブチル化ヒドロキシアニソールを含有する。本発明に従って、ロバスタチン錠剤をそれ単独あるいはフェノフィブレート錠剤(実施例7に

19

記載)と組み合わせて、分離もしくは混合した投与剤形で、糖尿病に起因する合併症の予防に用いる。

【0041】実施例11~12

*

成分	<u>重量(mg)</u>
(E, E, E)-[ジフルオロ[ヒドロキシ(4, 8, 12 -トリメチル-1, 3, 7, 11-トリデカテトラエ ニル)ホスフィニル]メチル]ホスホン酸トリカリウ ム塩(前述のピラーらの記載に準じて調製したスク アレンシンセターゼ抑制剤)	--- 100
コーンスターク	--- 50
ゼラチン	--- 7.5
アビセル(微結晶セルロース)	--- 25
ステアリン酸マグネシウム	--- <u>2.5</u> 185

上記製剤をそれ単独あるいはカプトブリル錠剤またはセラナブリル錠剤と組合せ、本発明に従って、別々の分離投与剤形でまたは混合して1つのカプセル剤で使用して、糖尿病に起因する合併症を予防することができる。

【0042】実施例13

通常の操作を用いて、250mgのプロブコールを含有するプロブコール錠剤を製造する。この錠剤は、1990PDRに記載の添加成分、すなわち、コーンスターク、エチルセルロース、グリセリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロビルメチルセルロース2910、酸化鉄、ラクトース、ステアリン酸マグネシウム、微結晶セルロース、ポリソルベート80、タルクおよび二酸化チタンを含有する。前述の実施例に記載のACE抑制剤剤とプロブコール錠剤を本発明に従って組合せて用いることにより、糖尿病に起因する合併症を予防することができる。さらに、上記薬剤およびプロブコール錠剤を粉碎して粉末とし、これらを1つのカプセル剤に混合使用してもよい。

【0043】実施例14

通常の製薬技術を用いて、300mgのジェムフィプロジルを含有するカプセルを製造する。このカプセルは、1990PDRに記載のポリソルベート80NF、スターチNFおよびシリカゲルを含有する。かかるジェムフ

*下記組成を持つ錠剤を実施例1の手順に従って製造する。

20

イプロジルカプセルをそれ単独あるいはACE抑制剤錠剤と組み合わせて、粉碎して粉末とし、ジェムフィプロジルとACE抑制剤を含む1つのカプセル剤として用いることにより、糖尿病に起因する合併症を予防することができる。

【0044】実施例15

本発明に従って、上記実施例に記載のACE抑制剤錠剤を、コレステラミン4g含有樹脂中に1990PDRに記載のアラビアゴム、シュウ酸、色素、フレーバー、ポリソルベート80、アルギン酸プロビレングリコールおよびショ糖を添加したものと組み合わせて用いることにより、糖尿病に起因する合併症を予防することができる。

【0045】実施例16

本発明に従って、上記実施例に記載のACE抑制剤錠剤を、ニコチン酸、コレステボール、デキストロチロキシンまたは他の血清コレステロール低下剤と組み合わせて用いることにより、糖尿病に起因する合併症を予防することができる。

【0046】本明細書中に記載されている他のコレステロール低下剤もそれ単独、あるいは本明細書中に記載されている他のACE抑制剤と組み合わせて用いてもよいことが理解されよう。

フロントページの続き

(51) Int.Cl. ⁵	識別記号	府内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K	31/415	7475-4C		
	31/425	7475-4C		
	31/66	8314-4C		
	45/00	AED		
//(A 6 1 K	31/22			
	31:40)			
(A 6 1 K	31/365			
	31:40)			

(A 61 K 31/66
31:40)

(72)発明者 マイケル・バーグマン
アメリカ合衆国ニュージャージー州プリン
ストン、ブルー・スプリング・ロード1010
番